

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許出願公告番号

特公平7-78057

(24) (44) 公告日 平成7年(1995) 8月23日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 307/46				
// B 0 1 J 27/12	X			
31/22	X			
C 0 7 B 61/00				

発明の数 2 (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願昭62-229423

(22) 出願日 昭和62年(1987) 9月11日

(65) 公開番号 特開昭63-233981

(43) 公開日 昭和63年(1988) 9月29日

(31) 優先権主張番号 特願昭61-257638

(32) 優先日 昭61(1986)10月28日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 999999999

住友化学工業株式会社

大阪府大阪市中央区北浜4丁目5番33号

(72) 発明者 近藤 倫正

大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友化学工業株式会社内

(72) 発明者 南井 正好

大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友化学工業株式会社内

(72) 発明者 甲斐 静一

大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友化学工業株式会社内

(74) 代理人 弁理士 諸石 光▲ひろ▼ (外1名)

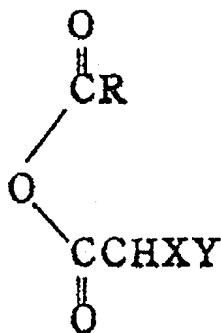
審査官 星野 紹英

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-アシルフラン誘導体の製造法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

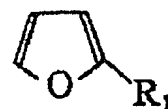


(式中、RはC₁~C₁₀のアルキル基、C₁~C₆のアルケニル基、C₁~C₆のアルキニル基、C₁~C₆の環状アルキル基、フェニル基、C₁~C₆のアルキル基またはC₁~C₆のアルコキシル基またはハロゲン原子で置換された一置換ま

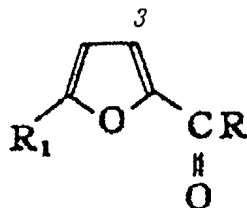
2

たは二置換のフェニル基、C₁~C₁₀のアラルキル基、C₁~C₆のアルコキシル基で置換されたC₁~C₆のアルキル基またはC₁~C₆のアルコキシカルボニル基で置換されたC₁~C₆のアルキル基を表わす。Xは水素原子、塩素原子または臭素原子を、Yは塩素原子または臭素原子を表わす。)

で示される混合酸無水物と一般式



(式中、R₁は水素原子または低級アルキル基を表わす) で示されるフラン化合物を、溶媒中、三フッ化ホウ素もしくは三フッ化ホウ素錯体の存在下に反応させることを特徴とする一般式



(式中、RおよびR₁は前記と同じ意味である)
で示される2-アシルフラン誘導体の製造法。

【請求項2】溶媒がハロゲン化炭化水素、芳香族炭化水素または二硫化炭素である特許請求の範囲第1項に記載の製造方法

【請求項3】一般式

RCOH

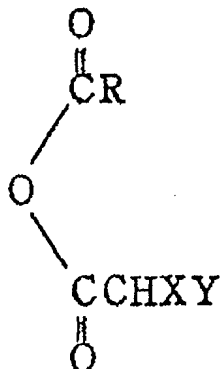
(式中、RはC₁~C₁₀のアルキル基、C₁~C₆のアルケニル基、C₆~C₆のアルキニル基、C₆~C₆の環状アルキル基、フェニル基、C₁~C₆のアルキル基またはC₁~C₆のアルコキシ基またはハロゲン原子で置換された一置換または二置換のフェニル基、C₁~C₁₀のアラルキル基、C₁~C₆のアルコキシ基で置換されたC₁~C₆のアルキル基またはC₁~C₆のアルコキシカルボニル基で置換されたC₁~C₆のアルキル基を表わす)

で示されるカルボン酸と一般式

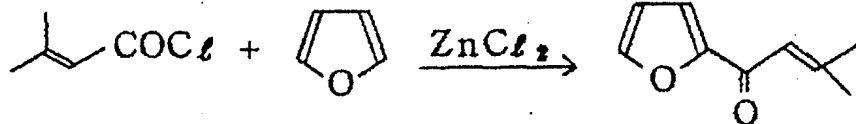
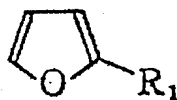
XYCHCOZ

(式中、Xは水素原子、塩素原子または臭素原子を、Yは臭素原子または塩素原子を、Zは水酸基、塩素原子または臭素原子を表わす)

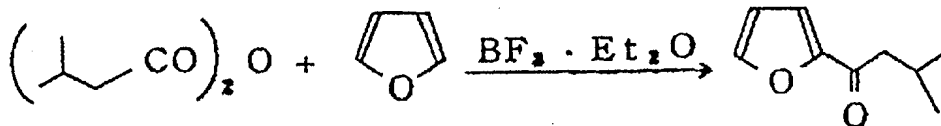
で示されるハロ酢酸化合物を反応させて、一般式



(式中、R、XおよびYは前記と同じ意味を表わす)
で示される混合酸無水物を得、次いで一般式

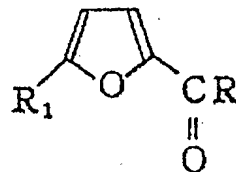


(b) J.C.S., p2723 (1963)



4

(式中、R₁は水素原子または低級アルキル基を示す)
で示されるフラン化合物と、溶媒中、三フッ化ホウ素もしくは三フッ化ホウ素錯体の存在下に反応させることを特徴とする一般式



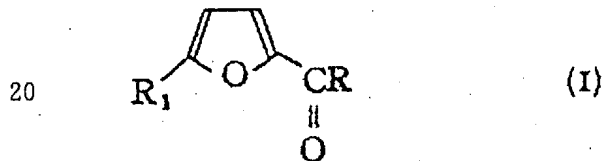
10 (式中、RおよびR₁は前記と同じ意味である)
で示される2-アシルフラン誘導体の製造法。

【請求項4】溶媒がハロゲン化炭化水素、芳香族炭化水素または二硫化炭素である特許請求の範囲第3項に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

<産業上の利用分野>

本発明は、一般式 (I)



(式中、RはC₁~C₁₀のアルキル基、C₁~C₆のアルケニル基、C₆~C₆のアルキニル基、C₆~C₆の環状アルキル基、フェニル基、C₁~C₆のアルキル基またはC₁~C₆のアルコキシ基またはハロゲン原子で置換された一置換または二置換のフェニル基、C₁~C₁₀のアラルキル基、C₁~C₆のアルコキシ基で置換されたC₁~C₆のアルキル基またはC₁~C₆のアルコキシカルボニル基で置換されたC₁~C₆のアルキル基を、R₁は水素原子または低級アルキル基を示す。)

で示される2-アシルフラン誘導体の製造法に関する。

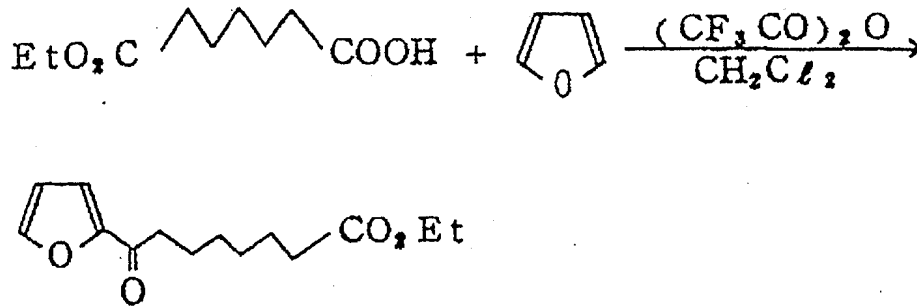
<従来の技術>

上記一般式 (I) で示される2-アシルフラン誘導体は、医、農業中間体、とりわけプロスタグランジン中間体として極めて重要である。

従来より、このような2-アシルフラン誘導体の製造法としては種々の方法が知られており、その代表的なものとして以下に示す方法が例示される。

40 (a) J.C.S., p2262 (1962)

(c) 米国特許第4,254,043号



<発明が解決しようとする問題点>

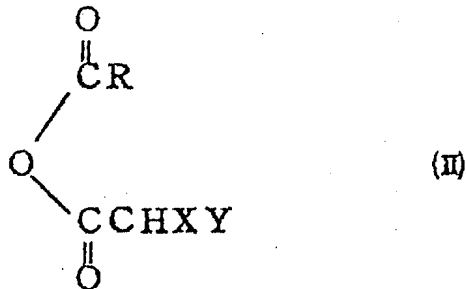
しなしながら、上記 (a) および (b) の方法は収率が低く、また (c) の方法は反応に使用する試薬が非常に高価であって、工業的な製造法として必ずしも満足し得るものではなかった。

このようなことから本発明者らは、かかる問題点を解決し、安価に、しかも収率よく工業的に有利に一般式

(I) で示される 2-アシルフラン誘導体を製造すべく検討の結果、本発明に至った。

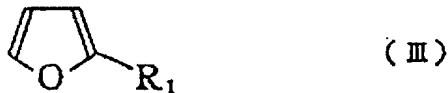
<問題点を解決するための手段>

本発明は、一般式 (II)



(式中、Rは前記と同じ意味を表わし、Xは水素原子、塩素原子または臭素原子を、Yは塩素原子または臭素原子を表わす)

で示される混合酸無水物と一般式 (III)

(式中、R₁は前記と同じ意味を表わす)

で示されるフラン化合物を、溶媒中、三フッ化ホウ素もしくは三フッ化ホウ素錯体の存在下に反応させることを特徴とする前記一般式 (I) で示される 2-アシルフラン誘導体の製造法を提供するものである。

本発明の方法において使用される溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、四塩化炭素、ジクロロエタン、テトラクロロエチレン、モノクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素あるいは二硫化炭素等が好ましく、これらはそれぞれの単独あるいは2種以上の混合物として使用される。かかる溶媒の使用量については特に制限されない。

本発明において、触媒としては三フッ化ホウ素もしくは

三フッ化ホウ素錯体を使用されるが、三フッ化ホウ素錯体としては三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、三フッ化ホウ素メタノール錯体、三フッ化ホウ素酢酸錯体等が例示され、かかる触媒の使用量は一般式 (II) で示される混合酸無水物に対して通常0.05~1当量倍であるが、0.05~0.15当量倍の触媒があれば反応の進行は可能となる。

この反応における一般式 (III) で示されるフラン化合物としては、フラン、2-メチルフラン、2-エチルフラン等が例示され、その使用量は、一般式 (II) で示される混合酸無水物に対して1当量倍以上必要であり、好ましくは1.2~2当量倍である。

反応温度は-5~100°Cであるが、好ましくは、30~70°Cの範囲である。

反応時間は限定的ではないが、通常0.5~20時間である。

このような反応によって得られた反応混合物から、洗浄、濃縮、抽出、分液、蒸留等の一般的な操作により、目的とする一般式 (I) で示される 2-アシルフラン誘導体を高収率で得ることができる。

上記反応における原料化合物である一般式 (II) で示される混合酸無水物は、一般式 (IV)



(式中、Rは前記と同じ意味を表わす)

で示されるカルボン酸と、一般式 (V)



(式中、Zは水酸基、塩素原子または臭素原子を表わし、XおよびYは前記と同じ意味を表わす)

で示されるハロ酢酸化合物を反応させることにより製造することができる。

ここで、一般式 (IV) で示されるカルボン酸としては以下のものがあげられる。

(i) 酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、オクタン酸、ラウリル酸、デカン酸、ステアリン酸等のC₁~C₁₁の脂肪族カルボン酸。

(ii) アクリル酸、クロトン酸、トランス-2-ペンテン酸、4-ペンテン酸、トランス-2-ヘキセン酸、トランス-3-ヘキセン酸、シス-3-ヘキセン酸、トランス-2-メチル-2-ペンテン酸、4-ペンテン酸

等の $C_6 \sim C_{10}$ の脂肪族不飽和カルボン酸。

(iii) シクロペンタンカルボン酸、シクロヘキサンカルボン酸等の $C_5 \sim C_6$ の環状脂肪族飽和カルボン酸。

(iv) 安息香酸、4-メチル安息香酸、2,4-ジメチル安息香酸、4-メトキシ安息香酸、4-プロモ安息香酸等の無置換または $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、あるいは $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基あるいはハロゲンで置換された一置換または二置換の芳香族カルボン酸。

(v) フェニル酢酸、3-フェニルプロピオン酸、2-メチル-2-フェニル酢酸等の $C_6 \sim C_{10}$ のアラキルカルボン酸。

(vi) 3-メトキシプロピオン酸、5-エトキシペンタン酸、ブトキシペンタン酸、6-メトキシヘキサン酸、コハク酸モノエチル、グルタル酸モノメチル、スベリン酸モノメチル等の $C_4 \sim C_6$ のアルコキシ基または $C_1 \sim C_4$ のアルコシカルボニル基で置換された $C_6 \sim C_{10}$ の脂肪酸カルボン酸。

ここで、ハロ酢酸化合物として前記一般式(v)における置換基Zが水酸基であるハロ酢酸を使用する場合には、脱水剤の存在下あるいは加熱条件下に脱水反応を行うことにより、目的とする混合酸無水物を得ることができるが、置換基Zが塩素原子または臭素原子であるハロ酢酸ハライドを使用し、有機塩基の存在下、溶媒中で反応させることにより容易に目的化合物を得ることができる。

後者の反応において、ハロ酢酸ハライドの使用量はカルボン酸に対して通常1~1.5当量倍である。

この反応において使用する有機塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、ジエチルアニリン等が例示され、その使用量はカルボン酸に対して1~1.5当量倍である。

反応温度は通常-20~50℃であり、反応時間は一般的には0.5~10時間であるが、特に制限されるものではない。

かかる反応によって得られた反応混合物から、生成した有機塩基の塩酸塩または臭酸塩をろ過除去することにより混合酸無水物の疎溶液が得られ、これを単離精製することにより混合酸無水物が得られるが、上記疎溶液をそのまま次工程のフラン化合物との反応に用いることができる。

従って、この反応において用いる溶媒としては次工程の反応において使用される溶媒と同じであることが有利である。

溶媒の使用量については特に制限されない。

<発明の効果>

かくして、本発明の方法により一般式(II)で示される混合酸無水物および一般式(III)で示されるフラン化合物から目的とする一般式(I)で示される2-アシルフラン誘導体を工業的に製造することができ、また、この工程と一般式(IV)で示されるカルボン酸と一

般式(V)で示されるハロ酢酸化合物から一般式(II)で示される混合酸無水物を得る反応工程を結合することにより、カルボン酸およびフランまたはフラン誘導体から2-アシルフラン誘導体を工業的に製造することができる。

<実施例>

以下、実施例により本発明を説明する。

実施例1

- 10 攪拌装置、温度計を備えた四つ口フラスコにスベリン酸モノメチルエステル9.41g (0.05モル)、トリエチルアミン5.11g (0.0505モル) および四塩化炭素60mlを仕込み、攪拌下0~5℃で5.71g (0.0505モル) のモノクロロアセチルクロライドを滴下する。滴下終了後、室温で3時間反応を続ける。反応終了後、反応混合物を減圧下にろ過してトリエチルアミン塩酸塩をろ別する。ろ液に5.11g (0.075モル) のフランおよび0.71g (0.005モル) の三フッ化ホウ素ジエチルエーテルコンプレックスを加え、40℃で4時間加熱する。反応終了後冷却し、50mlの水、50mlの5%炭酸ナトリウム水溶液、50mlの水で順次反応液を洗浄する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち減圧下に濃縮して粗生成物11gを得た。このものを減圧下に蒸留することにより9.75gの2-(7-メトキシカルボニル1-オキシヘプチル)フラン淡黄色液体を得た。収率81.8%
b.p. 134~136℃/0.32~0.35mmHg

実施例2

- 30 攪拌装置、温度計を備えた四つ口フラスコに9.41g (0.05モル) のスベリン酸モノメチルエステル、5.06g (0.05モル) のトリエチルアミンおよび60mlの四塩化炭素を仕込み、攪拌下0~5℃で7.37g (0.05モル) のジクロロアセチルクロライドを滴下する。滴下終了後、室温で2.5時間攪拌する。反応終了後、反応液を減圧下にろ過して、生成するトリエチルアミン塩酸塩を除去する。ろ液に5.11g (0.075モル) のフランおよび0.71g (0.005モル) の三フッ化ホウ素ジエチルエーテルコンプレックスを順次加え、その後50℃で2時間攪拌する。反応終了後冷却し、反応混合物を50mlの水、5%炭酸ナトリウム水溶液および水で順次洗浄する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、10.65gの粗生成物を得た。このものを減圧下に蒸留することにより9.5gの2-(7-メトキシカルボニル1-オキシヘプチル)フランの淡黄色油状物を得た。収率79.7%
b.p. 134~136℃/0.32~0.35mmHg

実施例3

- 50 攪拌装置、温度計を備えた四つ口フラスコにヘプタン酸6.51g (0.05モル)、トリエチルアミン5.11g (0.0505モル) および四塩化炭素60mlを仕込み、これに0~10℃で5.71g (0.05モル) のモノクロロアセチルクロライドを滴下する。滴下終了後、室温で3時間攪拌を続ける。反応終了後、反応混合物を減圧下にろ過してトリエチルアミン

塩酸塩を分別する。

溶液に5.11g (0.075モル) のフランおよび0.71g (0.005モル) の三フッ化ホウ素ジエチルエーテルコンプレックスを加え、50℃で3時間撹拌を続ける。反応終了後反応液を冷却し、水、5%炭酸ナトリウム水溶液、水で順次洗浄する。有機層を減圧下に濃縮後、濃縮残渣をシリカゲルを充填したカラムクロマトグラフィーにより精製して7.6gの2-ヘプタノイルフランを得た。

収率 85%

▲n_D²⁰▼ 1.4820

実施例4~16

スベリン酸モノメチルエステルに代えて表-1に記載のカルボン酸 (0.05モル) を使用する以外は実施例1に準じて反応、後処理し、表-1に示す結果を得た。

実施例17

三フッ化ホウ素ジエチルエーテルコンプレックスに代えて三フッ化ホウ素酢酸コンプレックス1.0gを使用する以外は実施例1に準じて反応、後処理して9.53gの2-(7-メトキシカルボニル-1-オキシヘプチル) フランを得た。

収率 80%

b.p.135~137°C/0.35mmHg

実施例18

スベリン酸モノメチルエステルに代えてデカン酸8.61g

表

(0.05モル) を使用する以外は実施例2に準じて反応、後処理して9.15gの2-(デカノイル) フランを得た。

収率 82.4%

▲n_D²⁰▼ 1.4998

実施例19

撹拌装置、温度計を備えた四つ口フラスコにプロピオン酸3.7g (0.05モル)、トリエチルアミン5.11g (0.0505モル) および四塩化炭素60mlを仕込み、0~5℃で5.71g (0.0505モル) のモノクロロアセチルクロライドを滴下する。滴下終了後、反応混合物を減圧濾過してトリエチルアミン塩酸塩を分別する。

溶液に5.36g (0.065モル) の2-メチルフランおよび0.71gの三フッ化ホウ素ジエチルエーテルコンプレックスを加え、50℃で4時間撹拌する。反応終了後、実施例3と同様に後処理して2.87gの2-プロピオニル-5-メチルフランを得た。

収率 41.5%

▲n_D²⁰▼ 1.5087

実施例20

20 プロピオン酸に代えてヘプタン酸6.51g (0.05モル) を使用する以外は実施例19に準じて反応、後処理して5.95gの2-ヘプタノイル-5-メチルフランを得た。

収率 66%

▲n_D²⁰▼ 1.4910

1

実施例	原料カルボン酸		生成2-アシルフラン誘導体			
	化合物名	使用量	収量	収率	化合物名	物性
4	ペンタン酸	5.11(g)	6.2(g)	82(%)	2-バレルイルフラン	n _D ²⁵ 1.4860
5	イソバレルイル酸	5.11	6.3	83	2-イソバレルイルフラン	n _D ²⁵ 1.4815
6	プロピオン酸	3.7	3.1	50	2-プロピオニルフラン	n _D ²⁵ 1.4908
7	コハク酸モノエチルエステル	7.31	7.46	76	2-(3-エトキシカルボニル-1-オキソプロピル)フラン	m.p. 52°C
8	安息香酸	6.11	4.13	48	2-ベンゾイルフラン	n _D ²⁵ 1.5793
9	グルタル酸モノメチルエステル	7.31	7.65	78	2-(4-メトキシカルボニル-1-オキソブチル)フラン	m.p. 42.5°C
10	3-フェニルプロピオン酸	7.51	8.36	83.5	2-(1-オキソ-3-フェニルプロピル)フラン	n _D ²⁵ 1.5633
11	シクロヘキサンカルボン酸	6.41	7.26	81.5	シクロヘキシルフリルケトン	m.p. 41°C
12	6-メトキシヘキサン酸	7.31	7.9	81	2-(6-メトキシヘキサノイル)フラン	n _D ²⁵ 1.5132
13	クロトン酸	4.31	2.66	39	2-クロトニルフラン	n _D ²⁵ 1.4287
14	トランス-3-ヘキセン酸	5.71	8.21	83	2-(トランス-3-ヘキセノイル)フラン	n _D ²⁵ 1.4291
15	4-ベンチニル酸	4.71	6.22	84	2-(4-ベンチノイル)フラン	n _D ²⁵ 1.4368
16	ステアリン酸	14.2	13.5	81	2-(オクタデカノイル)フラン	n _D ²⁵ 1.5144

比較例 1

クロトン酸クロライド5.23g (0.05モル) およびフラン3.4g (0.05モル) の混合物に、1.2mlの三フッ化ホウ素ジエチルエーテルコンプレックスを0℃で滴下し、その後1時間撹拌を続ける。

反応終了後、反応液に水50mlを加え、水層を30mlのエー

テルで抽出処理する。有機層を水、5%重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。有機層を減圧下に濃縮後、濃縮残渣をシリカゲルを充填したカラムクロマトグラフィーにより精製して0.68gの2-クロトニルフランを得た。収率 10%

比較例 2

50

クロトン酸クロライドおよびフランに代えてプロピオン酸クロライドおよび2-メチルフランをそれぞれ0.05モル使用する以外は比較例1に準じて反応、後処理を行って、2-ピロピオニル-5-メチルフランを収率12.1%で得た。

比較例 3

クロトン酸クロライドに代えてベンゾイルクロライドを0.05モル使用する以外は比較例1に準じて反応、後処理を行ったが、目的とした2-ベンゾイルフランは単離できず、その生成が確認できなかった。

フロントページの続き

(72)発明者 東井 隆行
大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98
号 住友化学工業株式会社内

(72)発明者 植田 裕治
大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98
号 住友化学工業株式会社内